

**Міністерство охорони здоров'я України
Національна Академія медичних наук України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи**

**Диспансерний нагляд за пацієнтами дитячого віку із
злюкисними захворюваннями системи крові педіатром
та лікарем загальної практики – сімейної медицини**

(методичні рекомендації)

Київ 2012

Міністерство охорони здоров'я України
Національна Академія медичних наук України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

УЗГОДЖЕНО

Начальник лікувально-
 організаційного управління
 НАМН України
 чл.- кор. НАМН України

[Handwritten signature]
 11.12



УЗГОДЖЕНО

Директор Департаменту
 реформ та розвитку медичної
 допомоги МОЗ України

[Handwritten signature]
 10.09.



М.К.Хобзей

2012р.

**Диспансерний нагляд за пацієнтами дитячого віку із
 злоякісними захворюваннями системи крові педіатром
 та лікарем загальної практики – сімейної медицини**

(методичні рекомендації)

(163.12/247.13)

Київ 2012

Установа-розробник:

Державна установа „Національний Науковий Центр радіаційної медицини НАМН України”

Укладачі:

Дроздова Віра Дмитрівна, кандидат мед.наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу моніторингу стану здоров'я працівників атомної енергетики та атомної промисловості ДУ «ННЦРМ НАМНУ», лікар-гематолог вищої категорії, тел. 411-56-47.

Бєбешко Володимир Григорович, доктор мед.наук, професор, чл.-кор НАМНУ, завідувач відділу гематології та трансплантології ДУ «ННЦРМ НАМНУ», тел. 451-82-46.

Рецензент:

Бєрежний В'ячеслав Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедру педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, Головний педіатр МОЗ України.

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та АМН України:

Бєбешко Володимир Григорович, доктор медичних наук, професор, член-кор. НАМНУ, завідувач відділу гематології та трансплантології ДУ «ННЦРМ АМНУ»

ЗМІСТ

Стор.

ВСТУП	5
 ОСНОВНА ЧАСТИНА	
1. Роль дільничного педіатра і сімейного лікаря у своєчасному виявленні системних захворювань крові.....	6
2. Принципи спостереження за пацієнтами на етапах протипухлинної хіміотерапії в умовах амбулаторної практики сімейного лікаря та дільничного педіатра	16
2.1. Ризики ускладнень цитостатичної хіміотерапії і методи їх упереджень та лікування	16
2.2. Ризики супутніх інфекційних ускладнень у хворих на злоякісні захворювання кровотворної системи з вторинними імунодефіцитними станами	23
3. Особливості спостереження віддалених наслідків лікування дітей та підлітків, що перенесли онкогематологічні захворювання	29
 ВИСНОВКИ	33
 РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	34
 ДОДАТОК 1.....	35

ВСТУП

За останні два десятиріччя кардинально змінилася ситуація із лікуванням злоякісних гематологічних захворювань у дітей та підлітків. Організація спеціалізованої служби, здебільшого, в багатопрофільних дитячих лікарнях, нова програма спеціалізованої післядипломної підготовки гематологів, впровадження у практику сучасних протоколів лікування, результативність яких доведена методами доказової медицини, сприяли значному підвищенню результатів лікування гематологічних неоплазій і в нашій країні. Але ускладнення терапевтичних підходів для онкогематологічних захворювань потребує підвищення якості надання не тільки спеціалізованої медичної допомоги, а і ланки загальної медичної практики цій важкій категорії хворих в боротьбі за високу якість життя після перенесеної хвороби.

В цьому напрямку розглядаються декілька критичних проблем, у вирішенні яких участь лікарів-педіатрів та терапевтів первинної ланки виявляється обов'язковою. Перша з них – це рання діагностика злоякісних новоутворень. Друга – спостереження за пацієнтами на етапах протипухлинної терапії (строкові інтервали в протокольному лікуванні). Третя, найбільш важлива проблема, - ведення пацієнтів за місцем проживання у стані довгострокової ремісії після закінчення протипухлинної хіміотерапії. Не менш важлива проблема – спостереження за пацієнтами, що отримують паліативну допомогу або потребують організації хоспису в домашніх умовах. Всі ці проблеми дуже непрості і передбачають розширення спеціалізованих знань з клінічної гематології для лікарів загальної практики.

Новизна Методичних рекомендацій полягає в конкретному викладенні алгоритмів лікувальних, діагностичних чи організаційних заходів, що пропонуються для виконання дільничним педіатром/сімейним лікарем щодо цілого спектру клінічних проблем у дітей з онкогематологічними захворюваннями, коли вони перебувають в домашніх умовах (ранні та відстрочені токсичні ускладнення цитостатичної поліхіміотерапії, септичні

ризика нейтропенії, інтеркурентні інфекції у імуноскомпроментованих пацієнтів, характеристики гематологічних рецидивів та вторинних пухлин). Матеріали сформовані на основі клінічних протоколів лікування лейкемій і лімфом дитячого віку, які затверджені МОЗ України для вітчизняних дитячих гематологічних центрів. Методичні рекомендації підготовлені за планом виконання НДР шифр: 522 НАНМУ (строки виконання 2012-2014рр.), виконавець: ДУ «ННЦРМ НАМНУ».

1. Роль дільничного педіатра і сімейного лікаря у своєчасному виявленні системних захворювань крові

В цьому аспекті головна роль відводиться сімейним терапевтам та педіатрам, які першими повинні запідозрити злоякісні захворювання системи крові та своєчасно направити пацієнта до спеціаліста. Тривалий безсимптомний догоспітальний період призводить до формування продвинутих стадій неоплазій, з якими хворих часто доставляють до спеціалізованого стаціонару. Найбільш виразно це стосується злоякісних пухлин лімфоїдної тканини, таких як злоякісні неходжкінські лімфоми та лімфогранулематоз, прогресія котрих здебільшого уповільнена. Важливу роль має відігравати раннє звернення батьків до педіатра/ сімейного лікаря. Але найважливішим є онкологічна настороженість та спеціалізована підготовка з онкогематології лікарів загальної практики.

Немало гематологічних захворювань можуть мати маски інфекційних та ревматологічних процесів, що дійсно дуже ускладнює своєчасне розпізнавання клінічного симптомокомплексу неоплазії..

В числі найпоширеніших розладів – слабкість, втомлюваність, зниження активності хворих, лихоманка або субфебрилітет без ознак гострої респіраторної інфекції, втрата ваги при належному харчуванні. Всі ці симптоми найчастіше є проявами інтоксикаційного паранеопластичного синдрому, але можуть бути обумовлені і гематологічними розладами, такими

як анемія, порушення реології крові за умов гіперлейкоцитозу, часті носові або маткові кровотечі у дівчат внаслідок тромбоцитопенії. У 30-70% хворих з гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) реєструються болі в кістках, артралгії, навіть інколи із запально-продуктивними проявами з боку суглобів («ревматоїдні маски» лейкемії), які, на жаль, інколи дуже тривало неефективно лікуються педіатрами та терапевтами. Не менш важливою є правильна оцінка шкірно-геморагічної висипки (існують не тільки геморагічні васкуліти!), анамнестичний і клінічний скринінг різних типів кровотеч (носові, ясневі, шлункво-кишкові, маткові), які підлягають невідкладному призначенню розгорнутого аналізу крові із визначенням вмісту тромбоцитів. Треба знати, що при гострих лейкеміях, особливо у малюків та при гострих мієлоїдних лейкеміях (ГМЛ), можуть спостерігатися як підшкірні новоутворення (на волосистій частині голови, в проекції ребер, на кінцівках, в області очних орбіт, тощо) специфічні інфільтрати - лейкеміди. Їх правильна інтерпретація попередить курсування пацієнта між непрофільними стаціонарами (хірургічний, ортопедичний, офтальмологічний).

Базовий симптомокомплекс для онкогематологічної перестороги в дитячому віці складається з:

- кістково-суглобового больового синдрому,
- анемічного,
- геморагічного тромбоцитопенічного синдрому,
- гепатоспленомегалії
- та лімфопроліферативного синдрому.

Провідним в тактиці педіатра, сімейного лікаря та інших спеціалістів (лор, хірурга, інфекціоніста) на ранньому етапі диференційної діагностики є обов'язковий загальний клінічний огляд пацієнта по всіх системах і органах (класичний!), а не за локальними скаргами. Найбільш оптимальною позицією

лікаря на етапі діагностики являється реалізація онкологічної перестороги, яка передбачає активний пошук без тривалого «динамічного спостереження».

Треба знати, що лімфатичні вузли і селезінка складають основну частину периферичної імунної системи та збільшуються у розмірах при різних інфекціях, пухлинах, аутоімунних і метаболічних порушеннях. Збільшення лімфатичних вузлів (лімфаденопатії) та селезінки (спленомегалія) відносяться до загальних клінічних ознак, котрі вимагають виконання певних діагностичних і терапевтичних процедур. Загальновизнаним є факт, що лікар-педіатр досить часто знаходить у своїх пацієнтів збільшені лімфатичні вузли і йому приходиться у короткі строки знаходити відповідь на питання „чому?” та „що робити?”. Причиною збільшення лімфовузлів у більшості випадків являються процеси, котрі не пов'язані із гемобластозами, а скоріше свідчать про алергічні, імунні та інші стани (вірусні, бактеріальні). Синдром збільшення лімфатичних вузлів в дитячому віці є достатньо складною проблемою, може бути результатом лімфаденіта та лімфаденопатії.

Лімфаденіт – запалення лімфатичних вузлів, яке виникає як ускладнення після різних гнійно-запальних захворювань та специфічних інфекцій (туберкульоз). Як правило, представляє собою вторинний процес. Лімфаденопатії – системне збільшення лімфовузлів, що не пов'язане із запаленням (дія токсикантів, алергія на укуси комах, проліферація, метастазування та ін.). Методи дослідження лімфовузлів повинні бути максимально стандартизовані. В клінічній практиці оцінюють скарги (місцева болючість, місцеве чи загальне підвищення температури, загальні інтоксикаційні скарги), анамнез (давність появи, локалізація в одній чи декількох групах, одночасне їх збільшення чи поступове, швидкість маніфестації хвороби). Особисте значення має огляд хворого. Розміри лімфовузлів оцінюються тільки **в міліметрах або сантиметрах** (без порівняння з горохом, горіхом, сливою). Також спаяність зміненого лімфовузла із сусідніми вузлами та/чи навколишніми тканинами, наявність

чи відсутність болючості при пальпації. Лімфовузли можуть бути еластичними, тугими, із проявами флюктуації. Дані огляду та пальпації доповнюються, підтверджуються та уточнюються інструментальними методиками. Перш за все це **методи неінвазивної візуалізації**, що використовуються найчастіше для дослідження глибоко розташованих лімфовузлів. Вони дозволяють точно визначити розміри, зміни груп лімфовузлів, особливо, що недосягнені для пальпації, характеристики капсули, спаяність, топографічні особливості, внутрішню структуру. Вкрай важлива інформація про стан печінки та селезінки.

На пешому місті стоїть **ехографія (УЗД)**. УЗД-заключення можуть бути підтвержені **комп'ютерною томографією (КТ)**.

Достовірне виявлення причин збільшення лімфовузлів можливе лише гістологічними методиками. При цьому **матеріал повинен бути отриманий тільки шляхом відкритої біопсії збільшеного лімфовузла**.

В процесі діагностики захворювань, що мають у перебігу збільшення лімфовузлів, об'єднуються зусилля педіатрів, інфекціоністів, імунологів, гематологів. Головна роль при цьому відводиться саме педіатру, так як більшість лімфаденітів та лімфаденопатій пов'язані у дітей з інфекційним процесом. Наприклад, *лімфаденіти вірусної природи*: цитомегалія (ЦМВ), інфекційний мононуклеоз, хронічна Епштейн-Бар-інфекція (ЕБВ), кір, краснуха, орнітоз; *лімфаденіти при бактеріальних інфекціях*: карієс, абсцес, хвороба «кошачої подряпини» (викликається *Bartonella hensella*), борелліоз (псевдолімфома), туберкульоз, сепсис, алергічний субсепсис, сифіліс).

В той же час не можна наполягати на інфекційному генезі збільшення лімфовузлів, якщо двотижневий курс антибіотикотерапії не дав суттєвого покращання. До категорії злоякісної природи змін лімфовузлів віднесені: збільшення їх у діаметрі до 4 см і більше, кам'яниста твердість, бугристість, виникнення конгломератів, їх спаяність з навколишніми тканинами, внутрішньогрудинні конгломерати, особливо у верхньому межистінні,

внутрішньочеревні конгломерати. В диференційній діагностиці лімфаденопатій неясної природи педіатр чи терапевт мусить як можна раніше **провести рентгенографію органів грудної порожнини (ОГП)** з метою встановлення або виключення гіперплазії різних груп лімфовузлів внутрішньогрудного регіону.

Другим важливим аспектом формування раннього діагнозу є лабораторне дослідження лейкомічних (т.з.бластних) клітин в аналізах периферичної крові для виключення лейкемії. **Але прикінцевий діагноз вирішує тільки спеціаліст-гематолог на основі вивчення аспірату кісткового мозку та розгорнутої лейкограми.** В той же час треба знати, що при злоякісних лімфомах у дітей досить швидко прогресує пухлинний процес від первинної локалізації до ураження кровотворного кісткового мозку (IV стадія системного ураження). Найбільш часто догоспітальне дуже тривале лікування спостерігається при «лімфаденітах невідомої природи», навіть за умов рефрактерності до антибактеріальної терапії.

Лікарям загальної практики треба усвідомлювати, що клінічний синдром у пацієнтів з лімфомами залежить від локалізації первинного пухлинного ураження: периферичні лімфовузли (найбільш доступні для спостереження); при ураженні межистіння (тривалий надсадний кашель, підсилення кашлю при переміні положення тіла, задишка); черевна порожнина, включно з позаочеревним простором, найбільш характерні для високозлоякісних лімфом типа Беркітта та крупноклітинних-В-лімфом (прогресуючого характеру болі в животі, порушення перистальтики кишкового до ознак динамічної чи повної непрохідності). Лімфоми супроводжуються швидким наростанням інтоксикаційного синдрому: персистуюча лихоманка неясної природи, втрата маси тіла, пітливість та свербіж шкіри при лімфогранулематозі. Лімфоми на відзнаку від лейкемій мають початкові, т.з. локалізовані (I/II) стадії, та прогресивні – генералізовані (III/IV), які дуже суттєво відрізняються за прогнозом виживаності. Важно пам'ятати, що

гематологічний синдром (анемія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, зміни у лейкоцитарній формулі) при лімфомах проявляється вже при прогресуванні первинної пухлини з ураженням кровотворного кісткового мозку, що відповідає IV стадії процесу.

Не менш складною є діагностика хронічної мієлогенної лейкемії (ХМЛ) та неоплазій з групи мієлодиспластичних/мієлопроліферативних синдромів (за сучасною класифікацією злоякісних захворювань системи кровотворення ВООЗ 2008 року).

До основних клінічних проявів ХМЛ відносяться:

- спленомегалія,
- гіперлейкоцитоз з нейтрофільним зсувом у лейкоцитарній формулі до промієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів, і навіть поодиноких бластів, і збільшення відсотка базофілів та/ або еозинофілів (при відсутності моноцитозу),
- гіпертромбоцитоз (більше 450 Г/л),
- анемія (у 50% випадків).

Тільки спеціалізована діагностика на рівні обласного гематологічного відділення при цитологічному дослідженні аспірату кісткового мозку та обов'язковому проведенні цитогенетичного (при можливості і молекулярно-генетичного) дослідження кісткового мозку за визначенням стандартної хромосомної аномалії t(9;22), що має назву «філадельфійської хромосоми» (Ph+), а за молекулярним скринінгом - химерного генного продукту BCR/ABL, діагноз є достовірним. Стани з гіперлейкоцитозом часто потребують швидкої диференціації з гострими тяжкими запальними процесами (сепсис, абсцеси, деструктивний апендицит, перитоніти, остеомієліти, деструктивні пневмонії, ексудативні плеврити, пієлонефрити). Нерідко гіперлейкоцитози супроводжують базову терапію негематологічних захворювань (ДЗСТ, нефрити, аутоімунні патології) препаратами-кортикостероїдами (преднізолон, метилпреднізолон, дексазон), особливо у

підвищених чи «пульс-дозах» (3 – 30 мг/кг маси). Лабораторне визначення гіперлейкоцитозу може спостерігатися при кризах гемолітичних анемій (але він хибний - формується за рахунок молодих ядровмістовних еритрокаріоцитів) з підтвердженням наявності підвищеного ретикулоцитозу.

Особливо складною є діагностика, так званих мієлодиспластичних синдромів, **яка прикінцево може бути проведена тільки у спеціалізованому відділенні.** З урахуванням клінічних та генетичних особливостей педіатричних мієлодиспластичних синдромів на сьогодні виділяють 3 групи цих онкогематологічних захворювань:

1. мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання - до них відносяться ювенільний мієломоноцитарний лейкоз (ЮММЛ), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ) та Ph-негативний ХМЛ;
2. захворювання, що пов'язані із синдромом Дауна – транзиторий мієлопроліферативний синдром, лейкемії асоційовані із с. Дауна;
3. мієлодиспластичний синдром (МДС).

ЮММЛ є клональним порушенням плюрипотентної стовбурової кровотворної клітини, яке проявляється як змішане мієлодиспластичне/мієлопроліферативне захворювання у ранньому дитячому віці. Захворювання рідке, має багато відмінностей від «дорослої» форми ХМЛ і від ХММЛ дорослих. Ведучими симптомами визначені: спленомегалія чи гепатоспленомегалія, генералізована лімфаденопатія та специфічна висипка на шкірі; дуже часта асоціація з нейрофіброматозом (шкірні плями кольору «кава з молоком»), за лабораторними даними – підвищений лейкоцитоз, що обов'язково супроводжується моноцитозом (більше 1000/мкл), анемія, тромбоцитопенія. Як бачимо, патологія визначається 3-х лінійним ураженням гемопоезу, яке не має тенденції спонтанного відновлення. Перед педіатром стоїть першочергове завдання – виключити цілий ряд вірусних та інших інфекцій (ЕБВ, ЦМВ, ВГ 6 типу,

гістоплазмоз, мікобактеріоз, токсоплазмоз), які нерідко супроводжуються проліферативно-цитопенічним синдромом з боку системи крові.

Транзиторний мієлопроліферативний синдром у дітей з хворобою Дауна, здебільшого, спостерігається у дітей перших місяців життя (до 3-х міс.) і у тяжкій формі реєструється не більше ніж у 10% пацієнтів. Проявляється неконтрольованою клональною проліферацією мієлобластів (нормо- чи гіперлейкоцитоз із бластозом у препаратах периферичної крові), однак характеризується спонтанною регресією без лікування.

Основними клінічними ознаками МДС у дітей є: анемічний синдром (без ретикулоцитозу), інфекції на тлі персистенції нейтропенії (<1500 гранулоцитів/мкл), геморагічні прояви при тромбоцитопенії (<150 000/мкл). Ці гематологічні порушення досить розповсюджені у клінічній практиці, внаслідок чого **диференційна діагностика складна і її необхідно проводити тільки в гематологічному відділенні**. Тому що за її планом треба виключити неклональні захворювання з ознаками мієлодисплазії (синдром Пірсона, мітохондріальні хвороби) та інші причини периферичної цитопенії та кістковомозкового дизгемопоезу (інфекції, метаболічні порушення, наслідки медикаментозного лікування, хронічні залізо- та фолато/В12-дефіцитні анемії). Залучаються до диференційної діагностики і ряд гематологічних захворювань, що проявляються цитопенічним синдромом, в числі яких апластична анемія (набута та конституційна анемія Фанконі), вроджена парціальна червоноклітинна анемія Даймонд-Блекфана, нічна пароксизмальна гемоглобінурія, гострі лейкемії, вроджені нейтропенії, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, рефрактерні дефіцитні анемії.

Особливу пересторогу визначає хибний діагноз тромбоцитопенічної пурпури з призначенням кортикостероїдної терапії без узгодження з гематологом. Взагалі, недоказове призначення глюкокортикоїдів при підозрі на онкогематологічну патологію є дуже шкідливою лікувальною тактикою внаслідок ускладнення диференційної спеціалізованої діагностики (дитяча

гостра лімфобластна лейкемія/лімфома високочутлива до преднізолону!) і можливого розвитку життєвозагрозливого «синдрому лізису пухлини» або ДВЗ-синдрому.

Таким чином, на догоспітальному етапі вирогідні наступні помилки:

- довготривале «динамічне спостереження» пацієнта без проведення широких морфологічних, гістологічних, гістохімічних, генетичних лабораторних досліджень і/або інструментальних обстежень (УЗД, рентгенографія, КТ, МРТ, фіброгастроудоденоскопія);
- невірна або неповноцінна інтерпретація клінічних синдромів;
- направлення хворого у неспеціалізоване відділення;
- дострокове призначення терапевтичних заходів, які можуть ушкодити диференційній спеціалізованій діагностиці та викликати загрозливі життю клінічні ускладнення.

Сучасний стандарт діагностики пухлин кровотворної системи

передбачає тільки **спеціалізоване онкогематологічне відділення** (заклад III/IV рівня надання медичної допомоги) і за діапазоном досліджень:

- розгорнутий аналіз крові з визначенням вмісту тромбоцитів ; морфологічне дослідження гемограми;
- морфологічне дослідження мієлограми (при підозрі на лімфоми аспірація кісткового мозку з 3-х точок);
- цитохімічне дослідження елементів мієлограми (тести на пероксидазу, PAS реакція, на альфанафтилацетатестеразу з інгібітором, на кислу фосфатазу (за показаннями – на лужну фосфатазу);
- визначення імунного фенотипу лейкемічних клітин з аспірату кісткового мозку за панеллю ідіотипових моноклональних антитіл (CD) діагностики лейкемій методом проточної цитофлюориметрії;
- цитогенетичне дослідження пухлинних клітин кісткового мозку;
- молекулярно-генетичне дослідження пухлини;
- морфологічне дослідження та за показаннями імунофенотип (CD),

цитологічного субстрату ліквору, плеврального чи черевного ексудату;

- біопсія новоутворення з гістологічним дослідженням;
- імуногістохімічне дослідження біоптату лімфовузла чи пухлини;
- трепанобіопсія кісткового мозку;
- УЗД органів черевної порожнини
- КТ-дослідження органів грудної і черевної порожнини;
- МРТ головного мозку (з контрастуванням);
- сцинтиграфія кісток.

2. Принципи спостереження за пацієнтами на етапах протипухлинної хіміотерапії в умовах амбулаторної практики сімейного лікаря та дільничного педіатра

2.1. Ризики ускладнень цитостатичної хіміотерапії.

Одним з принципів лікування онкогематологічних захворювань у дітей та підлітків є максимальне скорочення часу перебування пацієнта в стаціонарі. Тому деякі етапи лікування проводяться в амбулаторному режимі: наприклад, курс базової хіміотерапії під час етапу консолідації, курс підтримуючої хіміотерапії при ГЛЛ/ГМЛ і лімфобластній лімфомі, курс променевої терапії при лейкозах та лімфогранулематозі. Діти на етапі амбулаторного протипухлинного лікування спостерігаються спеціалістом – дитячим гематологом (при обласному/міському спеціалізованому відділенні), але більшість часу перебуває хворий на домашньому режимі за місцем проживання (в т.ч. міста, села, в яких немає спеціаліста-гематолога).

Першою проблемою нерідко виникає негативне ставлення родини до дільничного педіатра, який не є спеціалістом-онкологом, але повинен повноцінно забезпечити моніторинг стану здоров'я та розвитку пацієнта за умов домашнього перебування. Контакт дільничного педіатра чи сімейного лікаря з родиною онкохворої дитини є дуже важливим принципом послідовності у наданні кваліфікованої медичної допомоги. Він може бути важливим елементом психологічної і емоційної підтримки таким родинам, а

також фактором збереження потенціалу здоров'я хворого після закінчення спеціалізованого лікування.

Сімейний лікар та педіатр має першим знати про зміни в стані хворого, приймати рішення про невідкладність чи терміни надання допомоги, проводити симптоматичне лікування чи додаткові обстеження, проводити за показаннями консультації зі спеціалістом гематологом. Проблемних питань на цьому етапі спостереження у лікарів загальної практики немало.

1. Пацієнти, що отримують хіміотерапію на етапі інтенсивного курсу лікування, але здебільшого, на етапі підтримуючої курсової хіміотерапії знаходяться під наглядом як гематолога, так і педіатра чи сімейного лікаря за місцем проживання. Тому лікарям загальної практики важливо знати про деякі **основні умови виконання підтримуючої цитостатичної терапії**.

Так діти, що хворі на ГЛЛ і так звані неходжкінські лімфобластні лімфоми, протягом 2-х років від початку курсової хіміотерапії отримують за стандартним протоколом лікування 6-меркаптопурин (6-МП) в дозі 50 мг/м² поверхні тіла / на день, внутрішньо, щодня та метотрексат (МТХ) в дозі 20 мг/м²/на день, внутрішньо, 1 раз на тиждень. Ці цитостатики проявляють токсичність для елементів мієлопоезу та гепатотоксичність. Тому обов'язковим є щотижневе проведення розгорнутого аналізу периферичної крові (ПК) з визначенням вмісту тромбоцитів та кожні 2 тижні біохімічне дослідження крові (загальний білок, альбумін, білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинін, сечова кислота, для лімфом - ЛДГ).

При ознаках підвищеної мієлотоксичності добова доза цитостатиків знижується за наступною схемою: *лейкоцити/мкл* *دوزи 6-МП / МТХ*

<1000	0%
1000–2000	50%
2000–3000	100%
>3000	150%
лімфоцити<300/мкл	50%

Хворі з ГМЛ отримують підтримуючу хіміотерапію протягом 1,5 року від початку індукційної терапії у складі : 6-тіогуанін (6-ТГ) в дозі 40 мг/м²/на добу, внутрішньо, щодня та цитозин-арабінозид (цитозар) блоками по 4 доби у дозі 40 мг/м²/підшкірно, через кожні 28 діб (у спеціалізованому відділенні). Доза 6-ТГ формується за вище наведеною схемою. Умови для початку блоку цитозара : лейкоцити >2000/мкл; тромбоцити >80000/мкл; за браком вказаних умов – перерва у прийомі 6-ТГ строком на 1 тиждень.

Тимчасової відміни цитостатичної терапії потребують гострі інфекції та значна дисфункція печінки з підвищенням вмісту трансаміназ вище 5 N та рівню білірубину вище 3 N.

Під час курсу інтенсивної хіміотерапії та протягом 2-х місяців підтримуючої хіміотерапії пацієнти отримують з метою профілактики пневмоцистної пневмонії (*Pneumocystis carini*) котрімоксазол (бісептол) в дозі 6 мг по триметоприму/ кг маси тіла /на день, внутрішньо, в 2 прийоми, у режимі 3 дні на тиждень.

2. Під час курсу краніального опромінення у хворих з гострими лейкеміями можуть спостерігатися ускладнення лікування, в першу чергу – головний біль, який купується призначенням парацетамола у вікових дозах. Можливі підвищення температури, які теж чутливі до парацетамолу. Дуже рідко, але може спостерігатися розвиток променевого енцефаліту, першими ознаками якого є виражена сомноленція, тривалість денного сна більш 50% світлого часу доби, зміни на очному дні, котрі асоціюються з початком набряку головного мозку. Ці явища купуються призначенням дексаметазону в дозі 10 мг/м² / на добу протягом 5 -7 діб.

3. Пацієнти з ХМЛ за сучасним стандартом лікування до перспективної алогенної трансплантації донорської гемопоетичної стовбурової клітини (кісткового мозку) щодня отримують подовженим курсом „таргетну” терапію препаратами-інгібіторами тирозинкінази – *Іматиніб* (глівек) у добовій дозі 400 мг щоденно при хронічній фазі захворювання, у дозі 600-800

мг/добу у фазі акцелерації ХМЛ та у дозі 800 мг/добу під час бластного кризу. Можлива комбінація з низькодозовим цитозин-арабінозидом (40 мг/м²/добу) або гідроксисечовиною (гідрей) у дозі 40 мг/ м²/добу.

4. З метою повноцінного амбулаторного спостереження за пацієнтами, що знаходяться на курсовій хіміотерапії (радіотерапії), дільничним педіатрам чи сімейним лікарям в тому числі рекомендується дотримуватися деяких основних вимог:

- Клінічний огляд пацієнта – щотижня.
- Аналіз крові загальний з лейкоцитарною формулою, вміст тромбоцитів (на геманалізаторі чи під мікроскопом у про-мілле), ШОЕ – щотижня.
- Біохімічні дослідження крові (загальний білок, альбумін, білірубін, його фракції, АЛТ, АСТ, ГГТ, лужна фосфатаза, ЛДГ (при лімфомах), глюкоза, тригліцериди, холестерин, креатинін, сечова кислота) – раз на 2 тижні.
- Аналіз сечі – один/два рази на місяць.
- Маркери вірусних гепатитів – раз у 3 місяці.
- УЗД органів черевної порожнини – раз у 3 місяці.
- ЕКГ – раз у 3-6 місяців (ехо-КГ – за показаннями).
- Дослідження очного дна – раз у 3 місяці (у пацієнтів з первинним ураженням ЦНС – щомісяця).
- Огляд невропатолога – раз у 3 місяці.
- Рентген ОГП, придаткових пазух носа, КТ – за спеціальними рекомендаціями чи за показаннями.
- Кістковомозкова пункція та люмбальна пункція - у гематологічному відділенні, строго за показаннями (підозра на прогресування захворювання або нейролейкемію).

5. Пацієнти, що отримують хіміотерапію, мають занадто високий ризик розвитку інфекційних ускладнень. Як пухлинний процес, так і специфічна терапія призводять до порушень різних ланцюгів імунної відповіді пацієнта («імуноскомпроментовані пацієнти»). При цьому найбільш значущими

факторами, що передумовляють розвиток інфекцій, є нейтропенія та ураження цілності шкіряного покриву і слизових оболонок. Нейтропенія визначається за критерієм як абсолютний вміст нейтрофілів менше 1500 клітин/мм³. Ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту можуть бути результатом цитотоксичної дії хіміопрепаратів.

Перебіг інфекційного процесу у хворих на фоні нейтропенії має ряд особливостей. Основними з яких є стерті клінічні ознаки і, головне, можливість дуже швидкої генералізації інфекції з розвитком сепсису та септичного шоку. Лихоманка часто є єдиний симптом інфекційного процесу у хворого з нейтропенією («синдром фебрильної нейтропенії»).

Можливі наступні типи лихоманки:

- одноразове підвищення температури тіла до 37,8⁰С та вище;
- два підвищення температури до 37,5⁰С терміном не менше 1 години;
- два підвищення температури до 37,5⁰С протягом 12 годин.

Тактика педіатра щодо пацієнта з лихоманкою, що розвилася на фоні нейтропенії, полягає у **терміновій госпіталізації** в стаціонар. При цьому дільничний лікар-педіатр чи терапевт здебільшого буває першим спеціалістом, який оцінює стан пацієнта. При фізикальному огляді необхідно звернути увагу на порушення життєво-важливих функцій, визначити артеріальний тиск. Дуже важливо провести огляд порожнини рота, шкіри, перианальної області та слизових оболонок з метою виявлення навіть незначних ознак запалення, таких як еритема і болючість.

При госпіталізації хворого із лихоманкою на фоні нейтропенії в соматичні стаціонари (навіть на короткий термін!) вимагається дотримання ряду принципів. Необхідна повторна оцінка стану хворого для виключення симптомів порушення життєвоважливих функцій, оскільки інфекційний процес у таких хворих може мати фальшманантний перебіг. Дуже важливе проведення мікробіологічної ідентифікації збудника інфекції, для чого

виконують посіви крові, мокротиння, мазок із глотки та вогнищ інфекції. За наявністю симптомів ураження органів дихання обов'язкове проведення рентгенографії органів грудної порожнини!

Необхідно, насамперед, забезпечити надійний венозний доступ постановкою периферичного мікрокатетера. **Абсолютно неприпустиме внутрішньом'язове введення препаратів у пацієнтів з фебрильною нейтропенією!!!** Внутрішньовенно налагоджується детоксикаційна інфузійна терапія у складі: фізіологічний розчин / 5% глюкоза (1:1) + 7,55 р-н КСІ 20 ммоль/л - на 1 літр інфузійного розчину з розрахунку 3,0 л/м² поверхні тіла на добу. **За наявністю лихоманки антибактеріальна терапія препаратами широкого спектру дії повинна бути розпочата у максимально короткий термін!** Найбільш часто призначають цефалоспорини III-IV покоління із антисинегнійною активністю + аміноглікозиди (наприклад, цефтазидим + нетроміцин). Можлива монотерапія цефтазидимом, цефепімом або карбапенемами.

Показана обробка ротової порожнини 6–10 разів на добу (ротокан, гівалекс, колустан, стоматидин, 0,05% розчин хлоргексидина), при ерозивно-виразкових дефектах додатково лісобакт, метрагіл денто-гель та ін.

6. При виникненні у пацієнта болю у череві та/або 1-кратного рідкого стільця невідкладно треба відмінити ентеральне живлення, витримується голодна пауза на 24 год., призначаються каопектат та лоперамід у максимальних вікових дозах. Показано раннє призначення метронідазола (в дозі 30 мг/кг маси тіла/добу), при неефективності – перехід на ванкоміцин (в дозі 20-40 мг/кг/добу у 2-3 введення, вн/венно, інфузією за 60-90 хв.). При ознаках ентероколіту, що може бути асоційований із грам-негативною флорою (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Coliform bacilli*, *Enterococcus* та ін.), обов'язкова **невідкладна госпіталізація пацієнта** із тактикою ведення – терапія шоку, терапія ДВЗ-синдрому, антибіотики широкого спектру дії останнього покоління, амфотерицин В.

7. Ефективність початкової схеми лікування інфекцій у хворих з нейтропенією визначається протягом 48–96 годин. Досить часто неефективність терапії обумовлена присутністю збудника - стафілококів, що резистентні до метициліну, та стрептококів, що резистентні до пеніциліну. Вони також мають високу стійкість до більшості беталактамів і аміноглікозидів. Препаратами вибору для лікування цих інфекцій є глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін) та лінезолід.

8. Ще однією частою причиною неефективності початкової схеми лікування фебрильної нейтропенії є грибкова інфекція, ознаками якої являються стабільно висока лихоманка, не дивлячись на введення антибіотиків широкого спектра дії, а також інфільтрати в легенях. З урахуванням складностей діагностики мікозів рекомендується призначати протигрибкові засоби пацієнтам, котрі лихоманяють протягом 5 діб на фоні антибіотикотерапії. Амфотерицин В завдяки широкому спектру активності, що включає гриби роду кандіда та аспергіли, а також відносно низького рівню резистентності, залишається до цього часу одним з протигрибкових препаратів (флюконазол, вориконазол, орунгал), що найбільш широко застосовується (на старті в дозі 0,5 мг/кг, подовжується в дозі 0,75-1,5 мг/кг/добу 1 раз на добу вн/венно, інфузією за 4-6 год.). Можливе призначення флюконазолу (дифлюкан) в дозі 5-6 мг/кг/добу, вн/венно, 1 раз на добу, інфузією за 30-60 хв.

9. Не менш важливим елементом супроводжуючої терапії є контроль нудоти та блювоти. Виділяють три види нудоти і блювоти, яка викликана хіміопрепаратами: дострокова (психогенна), гостра і відстрочена, котрі обумовлені різними фізіологічними механізмами. Дострокова – до введення препаратів, коли блювота погано була попереджена на початкових курсах хіміотерапії. Гостра блювота виникає протягом перших 24 годин від введення препаратів (здебільшого стаціонарний етап), відстрочена – через 24 години і може продовжуватися до 6-7 діб.

Показано, що в основі нудоти і блювоти після введення хіміопрепаратів (наприклад, натулан, цитозар, 6-МП, вепезид, циклофосфамід) лежать декілька механізмів, які включають пряму або непряму активацію хеморецепторної тригерної зони, периферичну стимуляцію ШКТ, дію на вестибулярний апарат і кору головного мозку, а також порушення запаху та смаку. Гостро виникаюча блювота обумовлена викидом серотоніну ентохромафінними клітинами. Причини відстроченої блювоти надто ширші і пов'язані із порушенням проникливості гематоенцефалічного бар'єра, порушенням моторики ШКТ. В загальній практиці найчастіше доводиться стикатися з відстроченою нудотою та блювотою.

До числа найбільш активних антиеметичних препаратів відносяться антагоністи серотонінових рецепторів, які блокують 5-HT₃ – рецептори нейронів центральної та периферичної нервової системи, попереджаючи блювоту. Новий клас антиеметичних препаратів представляють антагоністи рецепторів нейрокініна-1 (АРНК-1), вони забезпечують селективну блокаду НК-1-рецептора, проникаючи в ЦНС. Показана їх висока ефективність у профілактиці гострої і особливо відстроченої нудоти та блювоти.

Метоклопрамід довгий час використовувався для попередження блювоти у онкологічних хворих у вигляді монотерапії чи комбінації з дифенгідраміном. Однак внаслідок неселективної дії на серотонінові рецептори, а також частого розвитку побічних ефектів у вигляді екстрапірамідних порушень, що обумовлено блокадою дофамінових рецепторів, використання антагоністів серотонінових рецепторів являється переважним : *ондасетрон* (зофран, латран), *тропісетрон* (навобан).

2.2. Ризики супутніх інфекційних ускладнень у хворих на злоякісні захворювання кровотворної системи з вторинними імунодефіцитними станами .

1. Окрім бактеріальних інфекцій імуноскомпрометовані хворі (що отримують чи в останній час отримували системну хіміотерапію) мають

високу схильність до вірусних інфекцій та ризик реактивації латентних хронічних інфекцій (наприклад, CMV чи вірусом EBV, вірусні гепатити HBV/HCV). Локальні інфекції, що асоційовані з вірусом герпеса 1/2типа, потребують призначення протигерпетичних препаратів (ацикловір в дозі 20 мг/кг, максимально 800 мг!, внутрішньо, через кожні 6 год) курсом – 5 діб. Інфекції, що викликані вірусом вітряної віспи, у хворих з імунним дефіцитом можуть мати загрозливий для життя перебіг, що пов'язане з вірогідністю ураження паренхіматозних органів. При розвитку клініки **вітрянки чи herpes zoster** показане проведення внутрішньовенної терапії ацикловіром (в дозі 30-45 мг/кг/добу, інфузією за 1 год) протягом 7 діб, але не менш 48 годин від часу появи останньої висипки. Такі рішення дільничний лікар повинен вміти приймати самостійно за неможливістю в перші години захворювання дитини проконсультуватися із лікарем-гематологом. Окрім того, **треба негайно призупинити прийом цитостатичних хіміопрепаратів, якщо хворий приймає їх за протоколом лікування.** Альтернативне лікування – це віростатичні агенти: валацикловір (250-500-1000 мг через 8 год. внутрішньо); фамцикловір (125-250-500 мг через 8 год., внутрішньо). При тяжкому перебігу інфекцій (бактеріальна чи вірусна пневмонія, вітрянка, herpes zoster) хворі з онкогематологічною патологією **повинні бути терміново госпіталізовані.** За умов ацикловір-резистентної інфекції показаний фоскарнет у дозі 40 мг/кг кожні 8 год., вв/венною інфузією за 2 год. Як імуносупресованим пацієнтам показана також імунотерапія внутрішньовенним імуноглобуліном в дозі 0,2-0,4г/кг маси тіла протягом 5-ти діб (щонайменше 2-х діб).

2. Нерідко у хворих з онкогематологічними захворюваннями розвиваються **гепатити**, серед яких розглядаються токсичні (внаслідок гепатотоксичності багатьох хіміопрепаратів: 6-МП/6-ТГ, метотрексат, аспарагіназа, етопозид, циклофосфамід, циклоспорин А) і **первинно хронічні (як у імуноскомпрометованих пацієнтів) вірусні (гепатит В,С,G).**

За умов необхідності обов’язково продовжувати курсову хіміотерапію (допустимий інтервал в протокольній терапії не перевищує 1-го місяця!) часто пацієнт паралельно отримує спеціалізоване лікування гепатиту, яке призначає лікар-гематолог чи разом з інфекціоністом. Медикаментозна природа гепатиту обов’язково підтверджується відсутністю маркерів вірусного гепатиту

Шкала гепатотоксичності цитостатичної терапії (згідно критеріям ВООЗ)

Ступінь	0	1	2	3	4
Білірубін	Норма	< 1,5 N	< 1,5 N	< 3 N	> 3 N
АЛТ / АСТ	N	< 2,5 N	< 5 N	< 20 N	> 20 N

Виділяють за перебігом - гострий і хронічний гепатит, за клініко-морфологічними особливостями – цитолітичний, холестатичний та змішаний типи, за тяжкістю перебігу – легку форму, середньої важкості, тяжкий, за рівнем активності процесу – з мінімальним чи вираженим.

Клінічні прояви медикаментозного гепатиту: помірна гепатомегалія, частіше без збільшення селезінки, без жовтяниці або з тривалою незначною жовтяницею, виявляються ознаки астеновегетативного, диспептичного та больового синдромів, можливі висипка, артралгії, лихоманка, стоматит, еозинофілія. В лабораторних тестах: підвищення активності трансаміназ (в 3-5 разів і більше), показників тимолової проби (більш ніж у 2 рази), вмісту загального білірубіну (до 49 мкмоль/л), холестерину (до 7,5 ммоль/л), бета-ліпопротеїдів, активності лужної фосфатази. При УЗД печінки: збільшення розмірів, переважно правої долі, підвищення ехогенності паренхіми.

До основних принципів лікування відносяться: дієтотерапія; з метою поліпшення детоксикаційної функції печінки призначають ентеросорбенти (ентеросгель, полісорб-МП) протягом 10-14 діб; дуфалак протягом 3 тижнів; мембраностабілізатори (альфа-ліпоева кислота по 300–600мг на добу); гепатопротектори: гепабене, есенціале, галстена, силібінін (легалон, карсил, силімарин), силібор, гепатофальк-планта, хофітол - курсом лікування від 3-

4 тижнів до 3 міс.; антиоксиданти (токоферол 50-100 мг на добу, унітіол) протягом 14-30 діб; при холестатичному синдромі - урсофальк (урсодезоксихолієва кислота) за віком від ½ до 3 мірних ложок або 2-4 капс.

За даними літератури біля 80% хворих на ГЛЛ під час підтримуючої ХТ мають прояви токсичної, метотрексат- та 6-МП-індукованої, гепатопатії з підвищенням трансаміназ від 2-х до 20 N та/або білірубину від 1,5 до 5 N. **Але припинення ХТ та навіть зниження дози цитостатичних препаратів на 25-50%, потребує тільки не менш як 3 чи 4 ступінь гепатотоксичності.**

3. Надзвичайно актуальна у онкогематологічних хворих проблема **вірусних гепатитів (ВГ)**, які займають особливе місце серед інфекцій, що супроводжують злоякісні пухлини. За даними літератури інфікованість вірусами гепатитів В та С у дітей, що перенесли онкогематологічні захворювання, досягає 75% (25-30% - ВГВ, 35-45% - ВГС).

У імуносупресованих хворих визнається можливість первинно хронічного вірусного гепатиту (ХВГ). Діагностика ХГВ основана на аналізі проявів астено-вегетативного, диспептичного, больового абдомінального синдромів, даних анамнезу щодо інвазивних процедур (гемотрансфузії, операції, інфузійна терапія), об'єктивного обстеження хворих (жовтяниця, телеангіектазії, пальмарна еритема, крововиливи на шкірі, гепатомегалія, спленомегалія), а також за показниками лабораторно-інструментальних досліджень.

Серологічні критерії діагностики хронічного вірусного гепатиту В (ХВГВ): наявність маркерів реплікації в сироватці крові – HBV ДНК, HbeAg, HbsAg, anti-HBc IgM. Для діагностики вірусного гепатиту С (ХВГС) - РНК-НСV, anti-НСV IgM.

Ознаками ХГВ, як у дітей, так і у дорослих пацієнтів за даними біохімічних досліджень є – цитоліз, холестаза, печінковоклітинна недостатність та імунозапальний синдром.

4. Стандарти лікування вірусних гепатитів у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями не визначені. При цьому вже встановлено, що у цих пацієнтів порушені всі предиктори сприятливої відповіді на противірусну терапію. Так, у них мають місце низька активність трансаміназ, що супроводжується високим рівнем віремії, стан вторинної імуносупресії внаслідок цитостатичного лікування пухлини, ушкодження печінки багатьма гепатотоксичними протипухлинними медикаментами, часто запізнена діагностика у зв'язку із безсимптомним перебігом захворювання.

Пацієнти з пухлинами системи крові із супутнім вірусним гепатитом на час перебування за місцем проживання можуть отримувати лікування первиннохронічного ВГВ/ВГС за призначенням лікаря-гематолога.

Для ХВГВ у фазі реплікації використовують альфа-інтерферони (Інtron А, лаферон, реаферон та ін.) у режимі 3-6 ММО/м² щоденно (інтенсивний курс гострого гепатиту 2 тижні) або 3 рази на тиждень протягом 6-12 міс та ламівудин (Зеффікс) дітям від 3 міс до 12 років в дозі 3мг/кг маси тіла в 2 прийоми на добу, але не більше 100мг/добу. У загальній практиці треба знати, що **при рівні лейкоцитів менше $2,0 \times 10^9$ /л та рівні тромбоцитів менше $80,0 \times 10^9$ /л інтерферон не вводиться!** До того, є важливим щотижневий моніторинг аналізів ПК у зв'язку з ризиком вторинної лейкопенії та тромбоцитопенії як імунних ускладнень терапії інтерферонами.

У програмі лікування показані: сорбенти (ентеросгель, увесорб) у вікових дозах, антиоксиданти (альфа-ліпоева кислота 300-600мг/ добу) протягом 1-1,5 міс., дуфалак (лактолоза), гепатопротектори та препарати, що поліпшують жовчовиділення (гепабене, гепатофальк-планта, хофітол, гал стена) у вікових дозах протягом 4 тижнів. Для варіантів ХВГВ у фазі реплікації з холестатичним та аутоімунним компонентами додатково показані глюкокортикоїди (1-1,5 мг/кг на добу) в поєднанні з урсофальком (10мг/кг маси тіла на добу) до нормалізації показників імунозапального процесу з наступним призначенням альфа-інтерферону протягом 6 міс.

До основних принципів лікування ХВГС включені: у фазі реактивації - стандартна терапія з використанням альфа-інтерферону (Інtron А, лаферон та ін.) 3 МО/м² 3 рази на тиждень у хворих із сприятливим прогнозом (якщо РНК HCV відсутня через 3 міс. від початку лікування) протягом 12 чи навіть 24 міс. в комбінації з рибавірином (Ребетол) з розрахунку 10-15 мг/кг на добу щодня або вальтрексом. При гострій ситуації під час курсової ХТ можливий інтенсивний курс інтерферонотерапії (Інtron А, лаферон) 3 МО/м² щодня протягом 14 діб з подальшим переходом на стандартний режим 3 рази на тиждень.

Основні принципи лікування внутрішньопечінкового холестазу:

- панкреатичні ферменти з високим вмістом ліпази, але без жовчних кислот (креон, лікреаз, панцитрат) – протягом тривалого часу.
- S-адеметіонін (Гептрал) 20-25мг/кг на добу, або вн/в 4-8 тижнів.
- урсофальк – 10-15 мг/кг ввечері, тривало, до зникнення холестазу.
- холестирамін – всього 12-16 г на добу протягом 1 міс і більше.
- фенобарбітал – 50-150 мг на добу 1-2 тижні.

5. Лікарі загальної практики повинні відповідально розуміти, що **лікування гепатиту може проводитися навіть впродовж хіміотерапії** (перерва в інтенсивній програмі чи на фоні підтримуючої хіміотерапії) і це потребує дуже ретельного контролю як соматичного стану пацієнта, так і інструментально-лабораторних тестів контролю перебігу процесу.

Показаний: щотижня клінічний огляд хворого, біохімічні тести в режимі раз на 2 - 4 тижні, а також не рідше раз на 3 місяці проведення УЗД органів черевної порожнини. Імунологічний моніторинг передбачає контроль ПЦР-ВГВ/ВГС згідно рекомендаціям гематолога чи інфекціоніста кожні 3 місяці. У хворих, які мають гепатит різної етіології і отримують спеціалізоване лікування за призначенням гематолога або інфекціоніста, **не можна своїм рішенням без консультації зі спеціалістом відмінити лікування чи проводити заміну препаратів або змінювати дози медикаментів.**

4. Особливості спостереження віддалених наслідків лікування дітей та дорослих хворих, що перенесли онкогематологічні захворювання

Головною особливістю спостереження за пацієнтами, що перенесли онкогематологічне захворювання, є планове обстеження хворого із пересторогою щодо ризику рецидиву пухлини та виникнення ускладнень віддалених наслідків лікування.

Рецидиви: А) при лейкеміях виділяють наступні типи

- Ізольовані: **кістковомозковий**, коли у мієлограмі більше 25% бластів;

ЦНС-рецидив, коли за клініко-лабораторними даними визначається лейкемічний менінгіт чи менінгоенцефаліт (плеоцитоз >5 /мкл, наявність бластів у лікворі);

лейкемічне ураження тестикулів (**лейкемічний орхіт**).

-Комбіновані: кістковомозковий з бластозом $>5\%$ + ЦНС або/та орхіт.

В) Прогресія захворювання (фаза акцелерації, бластний криз) при ХМЛ: ріст лейкоцитозу зі зсувом у лейкоцитарній формулі до промієлоцитів, мієлоцитів і збільшення вмісту бластів до 10-19%, сумарний вміст бластів і промієлоцитів понад 30%, поява чи підвищення відсотку базофілів понад 20%, прогресування тромбоцитопенії менше $100,0 \times 10^9$ /л або гіпертромбоцитоз понад $1000,0 \times 10^9$ /л, збільшення розмірів селезінки.

С) При лімфогранулематозі: збільшення лімфовузлів первинно ураженої локалізації чи нових груп, поява симптомів паранеопластичної інтоксикації (епізоди підвищення температури, нічна пітливість, втрата ваги).

Д) При неходжкінських лімфомах: клініко-інструментальне виявлення збільшених лімфатичних вузлів первинної локалізації чи поява нових пухлин, гепато-лієнального синдрому, уражень кісток, шкіри, поява симптомів паранеопластичної інтоксикації (епізоди підвищення температури, втрата маси тіла) та гематологічних симптомів

(прогресуюча анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія або лейкоцитоз без інфекцій).

З урахуванням цих діагностичних критеріїв **проводиться планове обстеження хворих протягом 5-ти років медичного нагляду** (Додаток 1).

Рання та пізня відстрочена кардіотоксичність.

Серед кардіотоксичних препаратів, що включаються до схем лікування онкогематологічних захворювань на першому місці стоять антрацикліни. Кардіотоксичність доксорубіцину чи адриаміцину може розвиватися гостро, протягом декількох діб або тижнів цитостатичного лікування, а також проявлятися через місяці та навіть роки (через 7-10 років) після закінчення терапії. Рання токсичність відмічається дуже рідко. Вона проявляється в основному міоперикардитом, який може прогресувати на протязі тижнів від початку терапії. Загалом, до ознак ранньої кардіотоксичності відносять: синусову тахікардію та/або аномалії на ЕКГ (неспецифічні зміни сегменту ST і зубця T), можливі тахіаритмії (шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова тахікардія), брадикардія, AV блокада, блокада ніжок пучка Гіса. Ці явища не завжди являються прогностичним фактором подальшого розвитку відстроченої кардіоміотоксичності, рідко бувають клінічно значущими і, здебільшого, не потребують відміни цитостатичних препаратів. Патогенез цих явищ не до кінця з'ясований, і в якості терапевтичних заходів рекомендуються симптоматичні підходи (антиаритміки, препарати калію).

Значно більшу клінічну значимість має хронічна кардіоміопатія, так як є незворотньою і життєвоzagрозливою. Виділяються наступні патогенетичні механізми ушкодження серця антрациклінами: активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), ушкодження дихального ланцюга мітохондрій, внутрішньоклітинне перевантаження Ca^{++} адренергічна дисфункція, ушкодження ДНК з пригніченням синтезу специфічних скоротливих білків в кардіоміоцитах. До проявів пізньої кардіотоксичності відносяться: зниження фракції викиду лівого шлуночка та/або розвиток симптомів застійної

серцевої недостатності, таких як задишка, набряк легенів, ортостатичний набряк, кардіомегалія та гепатомегалія, олігурія, асцит, ексудативний плеврит, ритм галопа. Ступінь її вираженості і ризик розвитку, як правило, корелює із сумарною дозою доксорубіцина: ризик мінімальний при кумулятивній дозі $< 400 \text{ мг/м}^2$ і підвищується при кумулятивній дозі $> 450 \text{ мг/м}^2$. Успіх лікування залежить від інтервалу за часом між призначенням антрациклінів та початком клінічних проявів кардіоміопатії (навіть через 7-10 років!). При короткому (менше 4 тижнів) інтервалі - прогноз несприятливий. Клінічно кардіоміопатія може мати прихований перебіг. Одним із перших симптомів є тахікардія, що зберігається подовжений час після фізичного навантаження, а також зникнення дихальної аритмії (сповільнення ЧСС на глибокому вдиху). ЕКГ- знахідки більш неспецифічні. У плазмі крові інколи відмічається підвищення рівню кардіоспецифічних ферментів. Найбільш чутливим тестом в діагностиці цього ускладнення є ультразвукове дослідження фракції викиду лівого шлуночка, особливо в динаміці досліджень.

Серед великої кількості потенціальних радіопротекторів (віт.Е, аскорбінова кислота, верапаміл, блокатори альфа-адренорецепторів та ін..) найкращі результати отримані при використанні декстразоксана (кардіоксан) на курсі введення антрациклінів. Активні препарати частіше призначають при зниженні фракції викиду лівого шлуночка $< 40\%$ (інгібітори АПФ та бета-адреноблокатори). На пізніх стадіях серцевої недостатності використовують діуретики. При значному розширенні лівого шлуночка і виникненні аритмій до терапії додають непрямі антикоагулянти або антиагреганти.

Вторинні пухлини.

Особливої уваги педіатрів та сімейних лікарів загальної практики потребують ризики вторинних неоплазій, що можуть бути обумовлені попередньою хіміо-променевою терапією. Деякі ускладнення терапії раку у

дитячому віці стають очевидними тільки лише по мірі того, як дитина стає дорослою, їх важко оцінити на час досягнення ремісії.

За даними деяких авторів ризик розвитку другої злоякісної пухлини у цих пацієнтів перевищує такий у загальній популяції в 10-20 разів. Здебільшого серед вторинних пухлин у клінічній практиці реєструвалися:

- гостра мієлоїдна лейкемія;
- гостра лімфобластна лейкемія;
- хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз);
- саркома Юінга (остеогенна саркома);
- пухлина мозку;
- фолікулярний рак щитоподібної залози.

Період до розвитку вторинної неоплазії складав від 1-2 до 10 років та більше, найчастіше – 3-5 років. Відомо, що в тій чи іншій мірі лейкозогенною дією відзначаються наступні препарати:

- алкіліруючі агенти (бусульфан, циклофосфамід, мелфалан, препарати нітрозосечовини (BCNU, CCNU), прокарбазин (натулан);
- інгібітори топоізомерази (етопозид, тенопозид);
- препарати платини (цисплатин, карбоплатин).

Вторинні пухлини можуть розвиватися через будь-який проміжок часу від закінчення терапії, але пік їх розвитку припадає на термін біля 5-20 років від закінчення первинного лікування. Більш високий ризик розвитку вторинних пухлин мають пацієнти, які отримували багатокomпонентну хіміотерапію та комбіноване хіміо-променеє лікування: чим вища інтенсивність терапії (високодозові режими), тим більш короткий можливий інкубаційний період.

Статистика доводить, що вторинні лейкемії частіше бувають нелімфобластними. Розвитку вторинних лейкемій найчастіше передують мієлодиспластичний синдром (МДС). Найчастіше пухлинні клітини мають невідповідні цитогенетичні аномалії. Добре досліджений факт розвитку

лімфом у пацієнтів, які отримали трансплантацію кісткового мозку, і доказаний зв'язок між ятрогенною імуносупресією та реалізацією онкогенного потенціалу вірусу Епштейн-Барр. Ризик розвитку лімфопроліферативних синдромів та неходжкінських лімфом вище у тих реципієнтів кісткового мозку, котрі отримували інтенсивну імуносупресивну терапію, що включала антитимоцитарний глобулін (АТГ) чи інші агресивні варіанти лікування з приводу реакції „трансплантат проти хазяїна”. Більш часто розвиваються лімфоми В-клітинного походження, такі як лімфома Беркітта або саркома Капоші.

У порівнянні з первинними лейкеміями прогноз вторинних лейкемій значно гірше, більше всього спостерігається резистентність до терапії. Ризик вторинних пухлин однозначно підвищується в залежності від дози опромінення. При цьому ризик розвитку пухлини тим вище, чим меншим був вік опроміненої дитини. За даними німецької групи онкогематологів „BFM”, що досліджувала віддалені наслідки терапії ГЛЛ (5006 дітей), відмічено 14-кратне підвищення ризику вторинних пухлин та 19-кратне підвищення частоти розвитку пухлин головного мозку. Причому, ризик у групі пацієнтів, що отримали краніальне опромінення за програмою профілактики нейрорецидивів, був значно вище у порівнянні з неопроміненою групою (3,5 і 1,2% відповідно). Найбільш частим варіантом пухлини головного мозку, що розвивається після променевої терапії, є гліобластома.

Вказана клінічна інформація спрямована на додаткову підготовку лікарів. Обізнаність щодо ризику вторинних пухлин у цих пацієнтів ще раз орієнтує лікаря не тільки на ретельне дотримання разом із спеціалістом-гематологом умов диспансерного нагляду за ними, а і залучення консультацій різних спеціалістів та лабораторно-інструментальних обстежень своєчасно, на можливо ранніх етапах проблеми та скерує на аналіз щодо якості життя пацієнта, результативності навчання в школі.

ВИСНОВКИ:

1. Педіатри та лікарі загальної практики – сімейної медицини перші відповідають за ранню, своєчасну первинну діагностику злоякісних гематологічних захворювань.
2. Терміни неспеціалізованої диференційної діагностики до направлення у профільне онкогематологічне відділення чи на консультацію до гематолога повинні бути максимально скорочені, хворий має бути постійно у полі активної уваги дільничного лікаря.
3. Пацієнти на етапах курсової хіміо- чи хіміопроменевої терапії під час перебування на домашньому режимі мають великий спектр органотоксичних та супроводжуваних хіміотерапією проблем, щодо яких дільничному педіатру чи сімейному лікарю треба вміти приймати своєчасні і адекватні клінічним ситуаціям рішення.
4. Вирішення складних клінічних проблем педіатру та лікарю загальної практики – сімейної медицини проводити у співпраці із спеціалістом-гематологом (чи онкологом), не приймати необґрунтованих рішень щодо відміни хіміотерапії, зміни доз чи комбінації призначених препаратів.
5. Використовувати весь можливий арсенал лабораторних та інструментальних обстежень за ранніми клінічними показаннями (аналіз крові, біохімічні показники, серологічні тести, УЗД, рентген, КТ, ЕКГ, біопсія).
6. Забезпечити активне спостереження за станом пацієнта, що переніс злоякісне захворювання системи кровотворення, щонайменше протягом 5 років (у дітей оптимально до 18 років) з пересторогою ризику рецидиву та віддалених наслідків хіміо-променевої терапії.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА:

1. Рейзис А.Р. Принципы интерферонотерапии вирусных гепатитов у детей с онкогематологическими заболеваниями// Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.-2002.-№1.-С.48-50.
- 2.А.В.Островская, Н.Р.Тюкалова, Г.А.Новичкова, Д.В.Литвинов, А.И. Карачунский. Вторичные опухоли: частота развития, особенности биологии, прогноз// Современная онкология.-2002.-Т.04.-№2.-С.24-29.
- 3.В.Д.Дроздова, С.С.Киреева, О.В.Поночевная і співавт. Токсичні ефекти сучасних програм хіміотерапії гострих лейкемій у дітей, заходи їх корекції.// Методичні рекомендації, Київ-2005.-Укрмедпатентінформ.-2005.-36с.
- 4.Волкова М.А., Птушкин В.В. Современные возможности лечения фебрильной нейтропении // Русский медицинский журнал.-2007.- №7(2).- С.49-56.
- 5.Станчева Н.В., Семенова Е.В., Алексеев С.М. с соавт. Оценка качества жизни и симптомов у детей, больных гемобластозами, в отдаленном периоде после аллогенной трансплантации гемопоэтической стволовой клетки// Медицинская реабилитация.-2007.-№2(8).-С.25-33.
- 6.С.Р.Варфоломеева, Д.Ю.Качанов, М.М.Шнейдер с соавт. Диспансерное наблюдение детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями педиатром общей практики// Онкогематология.-2008.-№1-2.-С.63-69.
7. С.А.Крамарев, А.А.Воронов, Г.И.Климнюк с соавт. Опыт лечения вирусных гепатитов В и С у детей, прошедших курс терапии онкологических заболеваний// Рациональная фармакотерапия.-2009.-№4.-С.10-13.
- 8.А.Г.Румянцев , В.М.Чернов, В.М.Делягин. Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема// www.medlinks.ru
- 9.Дроздова В.Д. Лимфаденопатии у детей: диагностические подходы// Кровь.-2010.-Т.1;№1.-С.6-11.
- 10.Alison M.Friedmann. Evaluation and Management of Lymphadenopathy in Children// Pediatrics Review.-2008.-№29-P.53-60.

ДОДАТОК 1.

Таблиця 1. Алгоритм обстеження хворих на лімфогранулематоз

Заходи	На 1 – 2-му році	На 3 – 4-му році	На 5 – 10-му році
Рентген ОГП (за умов неможливості КТ)	кожні 3 міс	кожні 6 міс.	щороку, раз на рік, за показаннями
УЗД первинного регіону та органів черевної порожнини	кожні 3 міс	раз на півроку	щороку, раз на рік, за показаннями
МРТ первинного Регіону	кожні 6 міс	раз на рік	За показаннями
КТ ОГП, функція легень	кожні 6 міс	раз на рік	щороку, раз на рік, за показаннями
Аналіз крові, ШОЕ	кожні 3 міс	кожні 6 міс.	щороку, раз на рік, за показаннями
Біохімічний аналіз крові	кожні 3 міс	кожні 6 міс.	щороку, раз на рік, за показаннями
Гормони щитовидної залози (Т 4; ТТГ)	кожні 6 міс	щороку, раз на рік	щороку, раз на рік
ЕКГ, Ехо-КГ	раз на рік, за показаннями	кожні 2 роки, за показаннями	кожні 2 роки, за показаннями
Статеві гормони: пролактин; естрадіол тестостерону хворих старше 16 років	щороку, раз на рік	щороку, раз на рік	щороку, раз на рік

Таблиця 2. Алгоритм обстеження хворих з гострими лейкеміями

Заходи	Етап підтримуючої Терапії	Відміна ПХТ	При підозрі на рецидив	1-й рік після закінчення ПХТ	2-й рік	3-й рік	4-й рік	5-й рік
Кістково-мозкова пункція (гематолог)		X	X					
Люмбальна пункція		X	X					
Аналіз крові, формула, тромбоцити ШОЕ	раз на тиждень	X	X	раз на місяць	раз у 3 місяці	раз у 3 місяці	раз у півроку	раз у півроку
Біохімія Крові	раз на 2 тижні	X	X	раз у 3 місяці	раз у 3 місяці	Раз у півроку	раз у півроку	раз у рік
Аналіз сечі	раз на місяць	X	X	раз у 3 місяці	раз у півроку	Раз у півроку	раз у півроку	раз у рік
Імуноглобуліни крові	раз у 3 місяці	X	X	за показаннями	за показаннями	за показаннями	За показаннями	за показаннями
Маркери вірусних гепатитів	раз у 3 місяці	X	X	за показаннями	за показаннями	за показаннями	За показаннями	за показаннями
ЕКГ	раз у півроку	X	X	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями
ЕХО-КГ	за показаннями	X	X	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями
УЗД органів черевної порожнини	раз у півроку, за показаннями	X	X	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями
УЗД щитовидної залози	за показаннями	X	X	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями
Консультація ендокринолога, гінеколога, уролога	за показаннями	X	За показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями	щороку, за показаннями
Бактеріологічне мікологічне дослідження	при температурі вище 38,5	За показаннями	За показаннями	за показаннями	за показаннями	за показаннями	За показаннями	за показаннями
Рентген ОГП КТ	за показаннями	За показаннями	За показаннями	за показаннями	за показаннями	за показаннями	За показаннями	за показаннями

